

Helsingin yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Eläinlääketieteellinen farmakologia ja toksikologia

**α_2 -ADRENERGISTEN AGONISTIEN AIHEUTTAMA HYPOKSEMIA
PIENILLÄ MÄREHTIJÖILLÄ (KIRJALLISUUSKATSAUS)**

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma / syventävät opinnot

Heli Söderholm-Laakso

Helsinki, 2010



Tiedekunta - Fakultet - Faculty		Osasto - Avdelning - Department	
Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author			
Heli Söderholm-Laakso			
Työn nimi - Arbetets titel - Title			
Alfa2-adrenergisten agonistien aiheuttama hypoksemia pienillä märehitijöillä (kirjallisuuskatsaus)			
Oppiaine - Läroämne - Subject			
Eläinlääketieteellinen farmakologia ja toksikologia			
Työn laji - Arbetets art - Level	Aika - Datum - Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages	
Lisensiaatin tutkielma	helmikuu 2010	31	
Tiivistelmä - Referat - Abstract			
<p>Alfa2-adrenergiset agonistit ovat keskeisiä lääkeaineita eläinanestesiologiassa rauhoittavan ja kipua poistavan vaikutuksensa vuoksi. Pienille märehitijöille ne kuitenkin aiheuttavat merkittävän valtimoveren happiosapaineen laskun (hypoksemia). Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää nykyistä tietämystä alfa2-agonistien aiheuttaman hypoksemian syystä ja syntymekanismista, jotta hypoksemian riski ja luonne tiedostettaisiin pienten märehitijöiden anestesiassa ja anestesiaturvallisuutta voitaisiin parantaa ennaltaehkäisevillä toimenpiteillä sekä potilasta tarkkailemalla.</p> <p>Alfa2-agonistien aiheuttama hypoksemia on annosriippuvainen ja sen vakavuus vaihtelee yksilöittäin. Se syntyy pääosin perifeeristen alfa2-reseptorien aktivaation kautta, mutta myös alfa2-agonistien keskushermostovaikutuksilla on luultavasti oma osuutensa. Alfa2-agonistien aiheuttaman hypoksemian patofysiologiasta on kirjallisuudessa esitetty erilaisia teorioita. Joissakin tutkimuksissa syyksi on ehdotettu alfa2-reseptorien aktivaation seurauksena syntyvää keuhkoputkien tai keuhkolaskimon supistumista, jotka johtavat keuhkorakkuloiden tuuletuksen tai keuhkokapillaarien verenkierron heikkenemiseen ja siten hapensaannin vaikeutumiseen. Muita tutkimuksissa esitettyjä hypoteeseja ovat verihituleiden aktivoitumisen seurauksena syntyvät keuhkoveritulpat sekä keuhkoödeemaan johtava tulehdusreaktio, jonka aiheuttaa pulmonaristen intravaskulaaristen makrofagien aktivoituminen. Viimeisimmät tutkimukset kannattavat teoriaa keuhkolaskimon supistumisesta ja sen aiheuttamasta keuhkoödeemasta hypoksemian synnystä, mutta täysin patofysiologia ei edelleenkään ole selvillä.</p> <p>Hypoksemaa voidaan ennaltaehkäistä antamalla potilaalle lisähappea rauhoituksen tai anestesian aikana sekä käyttämällä alfa2-agonistin lihaksensisäistä annostelua laskimonsisäisen sijasta. On myös tärkeää pitää eläin mahdollisimman rauhallisena ennen alfa2-agonistin annostelua sekä mieluiten asettaa se makaamaan rintansa päälle.</p> <p>Lisätutkimuksia kaivattaisiin vielä alfa2-reseptorien olemassaolosta ja aktivoitumisen seurauksista eri eläinlajien kudoksissa, etenkin keuhkolaskimossa ja keuhkoputkissa, jotta alfa2-agonistien aiheuttaman hypoksemian syntymekanismi selviäisi tarkemmin ja löydetäisiin selitys sille, miksi juuri pienet märehitijät ovat sille erityisen herkkiä.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords			
alfa2-agonistit, hypoksemia, lammas, vuohi			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited			
Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktör och ledare - Director and Supervisor(s)			
Marja Raekallio Juhana Honkavaara			

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	3
2 HYPOKSEMIA	3
2.1 Yleistä	3
2.2 Hemoglobiinin dissosiaatiokäyrä ja saturaatio	3
2.3 Ventilaatio ja perfuusio	5
2.4 Muita syitä hypoksemiaan	6
3 α -RESEPTORIT	7
4 α_2 -ADRENERGISET AGONISTIT	8
4.1 Vaikutustapa	8
4.2 Käyttö	8
4.3 α_2 -adrenergiset antagonistit	10
4.4 Vaikutukset sydämeen ja verenkiertoelimistöön	10
4.5 Vaikutukset hengitykseen ja kaasujen vaihtoon	12
5 α_2 -ADRENERGISTEN AGONISTIEN AIHEUTTAMA HYPOKSEMIA	14
5.1 Yleistä	14
5.2 Hypoteeseja patofysiologiasta	14
5.2.1 Yleistä	14
5.2.2 Hypoventilaatio ja asento	15
5.2.3 Hypertensio	16
5.2.4 Bronkokonstriktio	16
5.2.5 Mikroembolukset keuhkoissa	17
5.2.6 Makrofagiaktivaatio ja tulehdusreaktio	18
5.2.7 Keuhkolaskimon spasmi	19
5.3 Keinoja estää tai vähentää α_2 -agonistien aiheuttamaa hypoksemaa	20
6 POHDINTA	22

1 JOHDANTO

α_2 -adrenergiset agonistit ovat tärkeitä lääkeaineita eläinanestesiologiassa. Niillä on tehokas rauhoittava ja kipua poistava vaikutus. Lampaalle ja muille pienille märehtijöille α_2 -adrenergiset agonistit ovat ensisijainen valinta rauhoitukseksi ja anestesian esilääkkeeksi, sillä opioidit eivät poista niillä kipua yhtä tehokkaasti kuin muilla eläinlajeilla ja lisäksi opioidit voivat aiheuttaa lampaalle eksitaatiota suurina annoksina. (Kästner 2006b). α_2 -adrenergiset agonistit aiheuttavat kuitenkin pienille märehtijöille usein vakavan hypoksemian, joka vaarantaa anestesiaturvallisuutta. Ilmiötä on tutkittu paljon ja hypoksemian syistä ja patofysiologiasta on esitetty erilaisia teorioita. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää, mitä α_2 -adrenergisten agonistien aiheuttamasta hypoksemiasta tällä hetkellä tiedetään sekä mitkä hypoteesit ja teorialat sen synnystä vaikuttavat nykytiedon valossa lupaavimmilta. Mielenkiinto kohdistuu myös siihen, mikä tekee juuri pienet märehtijät herkiksi α_2 -adrenergisten agonistien vaikutuksille sekä onko olemassa keinoja ennalta ehkäistä tai lievittää α_2 -adrenergisten agonistien aiheuttamaa hypoksemaa pienillä märehtijöillä.

2 HYPOKSEMIA

2.1 Yleistä

Hypoksemialla tarkoitetaan veren hapen niukkuutta, eli valtimoveren happiosapaine (PaO_2) on normaalia alhaisempi. Veren happipitoisuus on tällöin riittämätön aineenvaihdunnan tarpeisiin. Hypoksemia on kyseessä, kun PaO_2 on alle 80 mmHg potilaan hengittäessä normaalia huoneilmaa merenpinnan korkeuden ilmanpaineessa. (Bach 2008). Anestesian aikana tarvitaan korjaavia toimenpiteitä, kun valtimoveren happiosapaine laskee tasolle 50-60 mmHg (Read 2003).

2.2 Hemoglobiinin dissosiaatiokäyrä ja saturaatio

Hemoglobiinin dissosiaatiokäyrä ilmaisee hemoglobiinin happisaturaatioasteen (prosentteina) valtimoveren happiosapaineen funktiona. Käyrä ei ole lineaarinen vaan

enemmänkin sigmoidin muotoinen. Kun valtimoveren happiosapaine on n. 70 mmHg:tä korkeampi, käyrä on melkein tasainen, eli hemoglobiini on lähes täysin kyllästetty happimolekyyleillä. Hemoglobiinin saturaatiossa ei siis tapahdu merkittävää muutosta, vaikka hapen osapaine veressä laskee normaalista 100 mmHg:stä 70 mmHg:een. Siten eläin, jonka veri itse asiassa hapettuu hieman huonosti, saattaa vaikuttaa kliinisesti aivan normaalilta (ei syanoosia tai kardiovaskulaarisia muutoksia). Kuitenkin kun hapen osapaine laskee vielä alemmas n. 70 mmHg:stä, hemoglobiinin dissosiaatiokäyrällä tapahtuukin jyrkkä pudotus. Tällöin jo pieni alenema veren happiosapaineessa laskee hemoglobiinin happisaturaatiota paljon. Tämä selittää sen, että esimerkiksi anestesiassa oleva eläin saattaa yhtenä hetkenä vaikuttaa hyvinvoivalta ja seuraavana hetkenä yhtäkkiä joutua hypoksemian vuoksi kardiovaskulaariseen kollapsiin (Robinson 1997, McDonell & Kerr 2007).

Hemoglobiinin dissosiaatiokäyrä on samanmuotoinen kaikilla nisäkkäillä, mutta sen paikka suhteessa veren happiosapaineeseen vaihtelee lajeittain. Eli tietyssä happiosapaineessa eri lajien hemoglobiinin saturaatioaste vaihtelee. Myös lajin ja yksilön sisällä käyrän paikassa suhteessa veren happiosapaineeseen on vaihtelua, joka on yhteydessä veren lämpötilaan, pH:seen, hiilidioksidin osapaineeseen ja tiettyjen fosfaattiyhdisteiden pitoisuuteen. Esimerkiksi hypotermia siirtää hemoglobiinin dissosiaatiokäyrää vasemmalle, jolloin pienempi hapen osapaine valtimoveressä pitää yllä suurempaa hemoglobiinin saturaatioastetta kuin normaalisti (Robinson 1997).

On kuitenkin väitetty, että hemoglobiinin dissosiaatiokäyrän muodossakin on lajien välistä vaihtelua. Lampaan käyrän on todettu olevan erimuotoinen kuin esimerkiksi ihmisen tai koiran. Lampaalla on myös geneettistä heterogeenisyyttä hemoglobiinissa, eli hemoglobiinimolekyylejä on olemassa useampaa tyyppiä (toisin kuin esimerkiksi koiralla ja ihmisellä, joilla on vain yhdenlaista hemoglobiinia). Näillä eri hemoglobiinityypeillä on erisuuruinen affiniteetti happimolekyylejä kohtaan ja siten lampaan hemoglobiinin dissosiaatiokäyrän paikka suhteessa veren happiosapaineeseen vaihtelee yksilöittäin. Eri lammasyksilöillä on siis hemoglobiini erimäärin saturoitunut tietyssä veren happiosapaineessa (Maginniss ym. 1986).

2.3 Ventilaatio ja perfuusio

Hypoksemia syntyy, kun keuhkoalveolien ventilaatio/perfuusio-suhteet (V/Q) muuttuvat. Kun joko alveolin ventilaatio tai keuhkovaltimosta tulevan veren perfuusio alveolin seinämän kapillaareihin on vähentynyt, kaasujen vaihto ilman ja veren välillä ei tapahdu optimaalisesti. Tätä ilmiötä kutsutaan termillä V/Q mismatch (Robinson 1997).

V/Q-suhde lasketaan alveoliin aikayksikössä virtaavan ilman tilavuuden ja sen seinämän kautta samassa ajassa virtaavan kapillaariveren tilavuuden suhdelukuna. V/Q-suhde on optimaalinen ollessaan 0,8. Näin ei kuitenkaan asianlaita käytännössä koskaan täysin ole terveelläkään eläimellä (Robinson 1997). V/Q-suhde muuttuu tiloissa, joissa ilman virtaus keuhkoihin on vaikeutunut (esimerkiksi bronkiitti, bronkospasmi, tukos hengitysteissä), keuhkojen komplianssi on alentunut (esimerkiksi keuhkofibroosi) tai kasvanut (emfyseema) tai verenkierrossa on tukos (Bach 2008). Myös alhainen verenpaine ja sydämen minuuttitilavuuden lasku heikentävät perfuusiota keuhkoihin. V/Q-suhteen muutos on ongelmana etenkin suurilla eläimillä ja märehijöillä, joilla lateraalinen tai dorsaalinen makuuasento anestesian aikana johtaa hypoventilaatioon ja atelektasiaan sekä verenkiertohäiriöihin sisäelinten painaessa palleaa ja keuhkoja (Read 2003).

Sekä kohonnut että alentunut V/Q aiheuttavat hypoksemiaa. Kun V/Q on matala, ventilaatio on vähentynyt. Näin tapahtuu, kun ilmateissä on tukos tai ne ovat täyttyneet esimerkiksi nesteellä tai tulehduseritteellä. Kun V/Q on korkea, perfuusio on heikentynyt. Siihen johtaa mm. tukos verenkierrossa tai keuhkovaltimon alhainen verenpaine (Robinson 1997).

Kun $V/Q = 0$, eli alveoli ei ventiloidu lainkaan, on kyseessä ns. arteria-vena-shuntti (AV-shuntti). Systeemisestä verenkierrosta palaava huonohappinen laskimoveri saapuu sydämen oikeasta kammiosta keuhkoihin, mutta kiertäessään ventiloimattoman alveolin kautta ei hapetu, vaan jatkaa keuhkolaskimoon ja sydämen vasemman eteisen kautta sellaisenaan takaisin systeemiseen verenkiertoon. Täten valtimoveren hapen osapaine laskee ja syntyy hypoksemia. Mitä enemmän tällaisia AV-shuntin muodostavia alveoleja keuhkoissa on samanaikaisesti sitä voimakkaampi on hypoksemia (Robinson 1997).

Patologisia syitä AV-shuntteihin ovat muun muassa alveolien kollapsi, neste alveoleissa (esimerkiksi keuhkoödeema), sepsis ja synnynnäiset verisuonten anomaliat (Read 2003, Bach 2008).

Normaalitilassa AV-shunttien syntyä estää ns. hypoksinen pulmonaarinen vasokonstriktio –refleksi (HPV). Keuhkoalueilla, joilla ventilaatio on alentunut, tapahtuu paikallinen vasokonstriktio. Täten veri ohjautuu kulkemaan paremmin ventiloitujen alveolien kautta eikä hapettumaton veri pääse ”karkaamaan” suoraan keuhkovaltimopuolelta keuhkolaskimoon ja siten yleiseen verenkiertoon. HPV:n käynnistää alveolissa vallitseva alhainen hapen osapaine. Kyseisen keuhkoalueen pienissä arterioleissa seinämän sileä lihas supistuu (Reece 1993, Eisenkraft 1999). HPV-refleksi on kotieläimistä voimakkain naudalla ja sialla, vähäpätöisempi hevosella ja kaikkein heikoin lampaalla ja koiralla (Robinson 1997). Inhalaatioanesteettien on todettu häiritsevän HPV:tä. Injisoitavat anesteetit puolestaan eivät vaikuta siihen merkittävästi (Eisenkraft 1999, McDonell & Kerr 2007).

Kun $V/Q = \infty$, eli alveoli ventiloituu, mutta sen kautta ei kierrä veri, puhutaan alveolaarisesta kuolleesta tilasta. Tällaisessa alveolissa ei tietenkään myöskään tapahdu kaasujen vaihtoa (Robinson 1997). Alveolaarinen kuollut tila on terveillä, rauhoittamattomilla eläimillä vähäinen, mutta anestesian aikana sitä voivat lisätä mm. laskenut sydämen minuuttitilavuus ja alentunut keuhkovaltimon verenpaine (McDonell & Kerr 2007).

2.4 Muita syitä hypoksemiaan

Hypoksemiaan voivat johtaa myös hypoventilaatio (syynä esimerkiksi hengityskeskusta ja hengityslihaksia lamaavat lääkeaineet, ahtauma hengitysteissä tai rintakehän trauma), hapen alhainen pitoisuus sisäänhengitysilmassa tai häiriö kaasujen diffuusiassa alveolin ja kapillaarisuonen välillä. Diffuusiohäiriön syynä on alveolien välisen kudoksen tai kapillaariseinämien paksuuntuminen pneumonian, ödeeman, fibroosin, vaskuliitin tai emfyseeman vuoksi (Read 2003, Bach 2008). Jos hypoksemia johtuu hypoventilaatiosta, valtimoveren hiilidioksidin osapaine (PaCO_2) nousee, sillä PaCO_2 on kääntäen verrannollinen ventilaatioon (Bach 2008). V/Q -suhteen muuttuminen ja diffuusiohäiriöt puolestaan johtavat ensin vain hapen osapaineen laskuun ja vasta

myöhemmin myös hiilidioksidin osapaineen nousuun, sillä hiilidioksidi diffundoituu tehokkaammin alveolien kapillaariseinämien läpi (McDonell & Kerr 2007).

Potilaalle annettu lisähappi voi vähentää hypoksemiaa, jonka syynä on sisäänhengitysilman alhainen happipitoisuus, hypoventilaatio tai diffuusiohäiriö. Myös V/Q-suhteen muuttuessa lisähapesta on usein apua (Read 2003).

3 α -RESEPTORIT

α -adrenergiset reseptorit välittävät noradrenaliinin vaikutuksia elimistössä. Ne jaetaan α_1 - ja α_2 -tyyppeihin. Aiemmin jaottelun perusteena olivat anatominen sijainti ja fysiologinen toiminta. α_1 -reseptoreiksi nimitettiin postsynaptisesti sijaitsevia reseptoreita, jotka välittävät noradrenaliinin eksitatorisia vaikutuksia. α_2 -reseptoreja taas olivat presynaptisesti sijaitsevat inhibitoriset autoreseptorit, jotka estivät noradrenaliinin erittymistä hermonpäätteestä. Sitten löydettiin myös postsynaptisia α_2 -reseptoreja sekä useista kudoksista ekstrasynaptisia α_2 -reseptoreja ja jaottelukriteereitä oli muutettava. Nykyään jaottelu reseptorityyppeihin tehdään farmakologisella perusteella: Tiettyt lääkeaineet vaikuttavat α_1 -reseptoreihin ja toiset tietty taas α_2 -reseptoreihin (Langer 1981, Scheinin & Macdonald 1989).

Keskushermostossa α_2 -reseptorit säätelevät noradrenaliinin ja useiden muiden välittäjäaineiden vapautumista hermonpäätteistä ja siten osallistuvat mm. sympaattisen vaikutuksen, sydämen, verisuonten ja endokriinisten toimintojen säätelyyn sekä tietoisuuden ja tunteiden kokemiseen. α_2 -reseptoreja on keskushermoston lisäksi myös perifeerisissä kudoksissa. Verisuonten (sekä valtimoiden että laskimoiden) sileässä lihaksessa α_2 -reseptorien stimuloituminen saa aikaan vasokonstriktion. Lisäksi α_2 -reseptoreja on muun muassa munuaisissa, haimassa, aivolisäkkeessä, silmässä, verihiutaleissa ja rasvasoluissa (Scheinin & Macdonald 1989, Aantaa ym. 1995). α_2 -reseptorien aktivoituminen johtaa muun muassa sedaatioon, kivun ja ahdistuneisuuden lievittymiseen, hypotensioon, bradykardiaan, ruumiinlämmön ylläpitämisen heikkenemiseen sekä mahasuolikanavan motoriikan ja eritystoiminnan vähenemiseen (Virtanen 1989). α_2 -reseptorit välittävät myös mm. verihiutaleiden yhteen takertumista

ja vähentävät haiman insuliinieritystä, lipolyysiä rasvakudoksessa sekä natriumin ja veden takaisinimeytymistä munuaisissa (Aantaa ym. 1995).

α_2 -reseptorit jaetaan edelleen α_{2A} -, α_{2B} - ja α_{2C} -alatyyppeihin. Keskushermostossa α_{2A} -alatyyppi on vallitseva (Aantaa ym. 1995). α_{2A} -reseptoreiden kautta välittyvät mm. sedaatio sekä keskushermoston aikaansaama bradykardia ja hypotensio. α_{2B} -reseptorit aiheuttavat vasokonstriktion ja siten myös reflektorisen bradykardian. α_{2C} -reseptorit lamaavat lämmönsäätelyä, jolloin rauhoitettu eläin herkästi menee hypotermiseksi huoneenlämpötilassa (Lemke 2007).

α_1 -reseptoreiden aktivaation tuloksena eläin tulee kiihtyneeksi, jännittyneeksi ja sen liikunnallinen aktiivisuus lisääntyy. Näitä vaikutuksia ilmenee myös, jos vähemmän α_2/α_1 -selektiivistä α_2 -agonistia (esimerkiksi ksylatsiinia) annetaan suurella annoksella (Lemke 2007).

4 α_2 -ADRENERGISET AGONISTIT

4.1 Vaikutustapa

Noradrenaliini toimii eksitatorisena välittäjäaineena keskushermostossa. Kun α_2 -reseptorit aivosillan alueella locus caeruleuksessa aktivoituvat, noradrenaliinin vapautuminen synapsirakoon estyy ja eläin rauhoittuu. Keskushermoston reseptoreiden stimuloituminen saa aikaan myös kipukynnyksen nousun ja siten analgesian (Lemke 2007).

4.2. Käyttö

Eläinlääkinnässä käytettyjä α_2 -agonisteja ovat ksylatsiini, romifidiini, detomidiini, medetomidiini ja deksmedetomidiini. Klonidiini ja ST-91 ovat tutkimuskäytössä olevia α_2 -agonisteja. ST-91 ei läpäise lainkaan veri-aivoestettä, joten sillä voidaan tutkia perifeeristen α_2 -reseptorien kautta välittyviä ilmiöitä.

Ksylatsiini oli ensimmäinen eläinlääkinnässä käyttöön otettu α_2 -agonisti. Myöhemmin kehitettiin potentimmat detomidiini ja medetomidiini. Medetomidiinin ja detomidiinin aiheuttama sedaatio on yhtä vahva kuin ksylatsiinin, mutta kestoaltaan pidempi (Lemke 2007). Medetomidiini on kahden isomeerin, deksmedetomidiinin ja levomedetomidiini, seos. Deksmmedetomidiini on medetomidiinin aktiivinen isomeeri (Lemke 2007). Deksmmedetomidiinin annos on ekvipotentti sedaation ja muiden vaikutustensa suhteen medetomidiinin kanssa ollessaan puolet medetomidiinin annoksesta (Kästner ym. 2001a).

α_2 -adrenergisten agonistien α_2/α_1 -selektiivisyys vaihtelee. α_2 -selektiivisin on ylivoimaisesti medetomidiini/deksmedetomidiini. Medetomidiinin α_2/α_1 -selektiivisyysuhde on laskennallisesti 1620, kun taas detomidiinilla se on 260, klonidiinilla 220 ja ksylatsiinilla 160 (Virtanen 1988).

α_2 -agonisteja käytetään lähinnä eläinten rauhoittamiseen. Ne saavat aikaan myös lihasrelaksaation ja lievittävät kipua. Yleisanestesian esilääkityksenä annettu α_2 -agonisti vähentää yleisanesteettien tarvetta (Lemke 2007). Medetomidiinilla ja deksmedetomidiinilla on Suomessa myyntilupa koiralle ja kissalle ja niitä käytetään näille lajeille joko yksinään tai yhdistettynä esimerkiksi butorfanoliin ja/tai ketamiiniin. Detomidiinilla on myyntilupa hevoselle ja naudalle, mutta lähinnä se on käytössä hevosille. Ksylatsiinin myyntilupa kattaa naudan, hevosen, koiran ja kissan. Yleisintä ksylatsiinin käyttö on kuitenkin naudalle, sillä esimerkiksi hevoselle sen annostus on epäkäytännöllisen suuri (Lemke 2007, Eviran lääkeluettelot 2009). α_2 -agonisteja ei pitäisi käyttää yksilöille, joilla on sydämen, verenkiertoelimistön, keuhkojen, maksan tai munuaisten sairaus eikä pediatrialle tai geriatrialle potilaille, sillä silloin komplikatioiden riski kasvaa (Lemke 2007). Esimerkiksi medetomidiini metaboloidaan biotransformaatiolla maksassa ja metaboliitit eritetään pois munuaisten kautta virtsaan, joten maksan ja munuaisten on tärkeää olla kunnossa eläimellä, jolle käytetään α_2 -agonisteja (Salonen 1989).

α_2 -agonistit ovat apuna myös villieläinten käsittelyssä joko yksinään tai yhdistettynä opioideihin. Medetomidiinia sekä medetomidiini-ketamiini- (Jalanka ym. 1990, Caulkett ym. 1994, Honkavaara 2003), medetomidiini-ketamiini-butorfanoli- (Chittick

ym. 2001) ja ksylatsiini-karfentaniili (Caulkett ym. 1994) –yhdistelmiä käytetään villien nisäkkäiden immobilisointiin ja rauhoittamiseen erilaisia toimenpiteitä varten mm. eläintarhoissa. Jalanka ym. (1990) olivat sitä mieltä, että medetomidiini-ketamiini-yhdistelmä on käyttökelpoinen ja turvallinen villieläinten immobilisoinnissa. Pelkkä medetomidiinikin on osoittautunut hyväksi ja sekä kohde-eläimelle että sitä lääkitsevälle ihmiselle turvalliseksi ainakin keihäsantiloopeilla tehdyssä tutkimuksessa (Greth ym. 1993).

4.3 α_2 -adrenergiset antagonistit

α_2 -adrenergisia antagonisteja käytetään α_2 -agonistien vaikutuksen poistamiseen (Lemke 2007). α_2 -antagonistin antaminen on kätevää esimerkiksi lyhytkestoisen kliinisen toimenpiteen jälkeen, kun eläin on rauhoitettu α_2 -agonistilla, jonka vaikutus kestäisi paljon kauemmin kuin toimenpide. Niillä voidaan myös vähentää pitkittyneen rauhoituksesta toipumisen haittavaikutuksia ja hoitaa α_2 -agonistin yliannostus (Virtanen 1989).

Atipametsoli kehitettiin medetomidiinin vaikutuksen kumoamiseen. Se vaikuttaa antagonistisesti sekä sentraalisiin että perifeerisiin α_2 -reseptoreihin (Virtanen 1989). Toki atipametsoli kumoaa muidenkin α_2 -agonistien vaikutuksia, muun muassa detomidiinin (Raekallio ym. 1990). Vanhempia α_2 -antagonisteja ovat mm. tolatsoliini, johimbiini ja idatsoksaani. Ne eivät ole läheskään niin α_2 -selektiivisiä kuin atipametsoli. Esimerkiksi α_2/α_1 -selektiivisyys atipametsolille on 8526:1 ja johimbiinille 40:1 (Lemke 2007). Onkin todettu lampaalla, että atipametsoli kumoaa medetomidiinin vaikutuksen paljon nopeammin ja tehokkaammin kuin johimbiini (Ko & McGrath 1995). Tolatsoliini on nonselektiivinen α -reseptoriantagonisti. Tolatsoliinia ja johimbiinia käytetään lähinnä ksylatsiinin vaikutusten kumoamiseen (Lemke 2007). Idatsoksaani on α_2 -antagonisti, jota on käytetty kokeellisesti mm. lampaalla (Nolan ym. 1986, Waterman ym. 1987).

4.4 α_2 -agonistien vaikutukset sydämeen ja verenkiertoelimistöön

α_2 -agonistit, jotka vaikuttavat sekä sentraalisesti että perifeerisesti, aiheuttavat

tyypillisesti niin sanotun kaksivaiheisen verenpaineen muutoksen (ainakin laskimonsisäisesti annosteltuina). Heti lääkkeen annostelun jälkeen keskivaltimopaine nousee lyhytaikaisesti, mutta merkittävästi. Alun hypertensiota seuraa pidempi vaihe, jonka aikana keskivaltimopaine laskee normaalille tasolle tai jopa sen alle. Näin on todettu esimerkiksi lampailla (Bryant ym. 1996 ja 1998, Celly ym. 1997a ja b), hevosilla (Raekallio ym. 1990, Bryant ym. 1996 ja 1998), koirilla (Vainio & Palmu 1989) ja rotilla (Savola 1989). Nämä α_2 -agonistit myös hidastavat sydämen sykettä, mistä on tutkimustietoa ainakin lampaalla (Mohammad ym. 1993, Ko & Mc Grath 1995, Bryant ym. 1996 ja 1998, Celly ym. 1997a ja b, Raekallio ym. 1998), hevosella (Raekallio ym. 1990, Bryant ym. 1996), koiralla (Vainio & Palmu 1989, Kuusela ym. 2000), kissalla (Ansah ym. 2000), rotalla (Savola 1989), kanilla (Raekallio ym. 2002) ja keihäsantiloopilla (Greth ym. 1993). Aluksi hetkeksi nouseva ja sitten pidemmäksi ajaksi matalalle laskeva verenpaine selittyy sillä, että aluksi α_2 -agonisti stimuloi perifeerisiä α_{2B} -reseptoreja verisuonten seinämän sileässä lihaksessa aiheuttaen hypertensioon johtavan vasokonstriktion. Tämän jälkeen aktivoituvat sentraaliset α_2 -reseptorit aiheuttaen sympaattisen tonuksen laskun ja siten hypotension. Bradykardia syntyy aluksi elimistön reflektorisena vasteena kohonneelle verenpaineelle, jonka baroreseptorit havaitsevat. Sitten myöskin keskushermostovälitteinen sympaattisen tonuksen lasku pahentaa bradykardiaa (Savola ym. 1986).

Sydänsähkökäyrällä on nähty α_2 -agonistien aiheuttaman bradykardian lisäksi rytmihäiriöitä ja eteis-kammiokatkoksia medetomidiinin käytön yhteydessä koirilla (Vainio & Palmu 1989, Kuusela ym. 2000) sekä detomidiinin käytön yhteydessä hevosilla (Raekallio 1990). Lampailla ja vuohilla on havaittu lisäksi sydämen minuuttitilavuuden laskua medetomidiinia ja deksmedetomidiinia käytettäessä (Talke ym. 2000, Kästner ym. 2005, Kutter ym. 2006). Myös verenkierron systeeminen vastus nousee sekä verenvirtaus isoavokuoreen, sydämen vasempaan kammioon, munuaisiin, suolistoon ja luurankolihakseen vähenee ainakin lampaalla medetomidiinia käytettäessä (Talke 2000).

Medetomidiinin ja deksmedetomidiinin sydän- ja verisuonivaikutuksissa on huomattu joitakin eroja. Lihaksensisäisen annostelun jälkeen deksmedetomidiinin on todettu laskevan syketiheyttä enemmän kuin vastaava annos medetomidiinia. Tämä saattaa

johtua esimerkiksi eroista farmakokinetiikassa (Kästner ym. 2001b). Kästner ym. (2007) havaitsivat lisäksi keuhkovaltimon ja keuhkokapillaarien paineen nousevan heti laskimonsisäisen deksmedetomidini-injektion jälkeen ja jäävän koholle 30 minuutin seuranta-ajaksi lampaalla. Vuohilla myös keuhkolaskimon vastus lisääntyi deksmedetomidinilla (Kutter ym. 2006). Kuusela ym. (2001) huomasivat tutkimuksessaan, että medetomidinin ja deksmedetomidinin sydän- ja verisuonivaikutukset ovat samanlaiset koirilla. Toisaalta kuitenkin suuret annokset pelkkää inaktiivisena isomeerinä pidettyä levomedetomidiniä aiheuttivat bradykardiaa ja verenpaineen kohoamista. Deksmetomidinilla saattaa siis olla, ainakin suurina annoksina, medetomidiniä vähemmän epätoivottuja vaikutuksia (Kuusela ym. 2001).

Koska ST-91 ei läpäise veri-aivoestettä ja vaikuttaa vain perifeerisiin α_2 -reseptoreihin, sen vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon ovat erilaiset kuin muilla α_2 -agonisteilla. ST-91 nostaa syketiheyttä lampaalla ja aiheuttaa keskivaltimopaineen nousun (Celly ym. 1997b). Lisäksi se nostaa keuhkovaltimon painetta ja keuhkoverisuonten vastusta (Celly ym. 1999a).

Ksylatsiinin vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon vaihtelevat tutkimuksesta toiseen. Grant & Upton (2001) havaitsivat, että lihaksensisäisesti annosteltu ksylatsiini ei vaikuta merkitsevästi syketiheyteen, verenpaineeseen tai minuuttitulavuuteen lampaalla. Syyksi epäiltiin annostelureittiä, mutta myöskään laskimonsisäisesti lampaalle annosteltuna ksylatsiini ei ole vaikuttanut merkittävästi sydän- ja verenkiertoparametreihin (Doherty ym. 1986, Bacon ym. 1998). Toisaalla ksylatsiinin kuitenkin on todettu laskevan lampaan keskivaltimopainetta huomattavasti (Celly ym. 1997a). Edellämainituissa tutkimuksissa on käytetty suunnilleen samansuuruisia annoksia eikä mittaushetkistäkään löydy erilaisia tuloksia selittäviä eroja. Toisaalta ksylatsiinin on myös todettu aiheuttavan bradykardiaa ja kaksivaiheisen verenpaineen muutoksen muiden α_2 -agonistien tapaan (Lemke 2007).

4.5 α_2 -agonistien vaikutukset hengitykseen ja kaasujen vaihtoon

α_2 -agonistit aiheuttavat lampaalla aluksi lyhyen hengityskatkoksen, jonka jälkeen hengitys jatkuu huomattavan tiheänä (Doherty ym. 1986, Ko & McGrath 1995, Celly

ym. 1997a ja b). Koiralla (Vainio & Palmu 1989, Kuusela ym. 2000) ja kissalla (Ansah 2000) α_2 -agonistit puolestaan laskevat hieman hengitystiheyttä tai pitävät sen normaalirajoissa.

α_2 -agonistit laskevat merkittävästi valtimoveren happiosapainetta johtaen vakavaan hypoksemiaan lampaalla (Doherty ym. 1986, Eisenach 1988, Bryant ym. 1996, Celly ym. 1997a ja b, Bacon ym. 1998, Raekallio ym. 1998, Celly ym. 1999a, Kästner ym. 2001a ja b, 2005 ja 2007) ja vuohella (Kutter ym. 2006). Valtimoveren happiosapaineen lasku on havaittu jopa annoksella, joka on vain 1/20 sedaatioon tarvittavasta annoksesta Celly ym. 1999a). Hevosella detomidiini laskee veren happiosapainetta hieman (Raekallio ym. 1990).

Joissakin tutkimuksissa lampaalla medetomidiinin aiheuttamaan hypoksemiaan on liittynyt hiilidioksidin osapaineen nousu (Bryant ym. 1996, Raekallio ym. 1998, Celly ym. 1999a), joissakin tutkimuksissa taas hiilidioksidin osapaineen nousua ei ole havaittu (Celly ym. 1997a, Kästner ym. 2001a). Ksylatsiinilla hiilidioksidin osapaine on pysynyt lampaalla lähes muuttumattomana (Doherty ym. 1986, Celly ym. 1997a), lukuunottamatta väliaikaista nousua, jonka Bacon ym (1998) havaitsivat välittömästi (yhden minuutin kuluessa) ksylatsiinin annostelun jälkeen. Hevosella puolestaan detomidiinin aiheuttamaan lievään happiosapaineen laskuun liittyy hiilidioksidin osapaineen nousu (Raekallio ym. 1990).

α_2 -agonistien aiheuttamaan valtimoveren happiosapaineen laskuun liittyy lampaalla ja vuohella dynaamisen komplianssin väheneminen (keuhkokudos tulee siis ”jäykemmäksi”), ilmäteiden vastuksen kasvu ja AV-shunttien määrän lisääntyminen keuhkoissa ainakin (deks)medetomidiinia käytettäessä (Celly ym. 1999a, Kästner ym. 2005, Kutter ym. 2006). Myös alveolaarinen kuollut tila lisääntyy. Nämä muutokset viittaavat suureen ventilaation ja perfuusion epäsuhtaan keuhkoissa (Kutter ym. 2006). Myös klonidiinilla on todettu olevan keuhkojen AV-shuntteja ja alveolaarista kuollutta tilaa lisäävä vaikutus (Eisenach 1988).

α_2 -agonistit nostavat lampaalla transpulmonaarista painetta (Celly 1997a, 1999a), jolla tarkoitetaan hengitysteiden alkuosan ja pleuran paineiden erotusta. Transpulmonaarisen

paineen nousu viittaa muutokseen keuhkojen mekaniikassa, jonka syynä voi olla komplianssin väheneminen tai vastuksen kasvu. Toisaalta taas ST-91 ei aiheuttanut merkittävää muutosta transpulmonaariseen paineeseen eikä keuhkojen vastukseen, mutta laski kuitenkin dynaamista komplianssia (Celly ym. 1999a).

5 α_2 -ADRENERGISTEN AGONISTIEN AIHEUTTAMA HYPOKSEMIA

5.1 Yleistä

Ruotsissa tutkijat havaitsivat 1980-luvun alkupuolella, että osa ksylatsiinilla rauhoitetuista, kliinisesti terveistä lampaista kehitti pian lääkkeen lihaksensisäisen annostelun jälkeen akuutin keuhkoödeeman. Ilmiö ei ollut sidoksissa ksylatsiinin annokseen vaan tapahtui myös hyvin pienillä, ohjeannosta pienemmillä, annoksilla. (Ugglä & Lindqvist 1983). Myöhemmin lampaiden hypoksemia huomattiin myös käytettäessä klonidiinia, ST-91:stä (Eisenach 1988), medetomidiinia (Bryant ym. 1996), detomidiinia, romifidiinia (Celly 1997a) ja deksmedetomidiinia (Kästner 2001a).

Koirilla medetomidiini ja deksmedetomidiini eivät aiheuta hypoksemaa (Kuusela ym. 2000). Hevosilla hapen osapaine valtimoveressä laskee hieman, mutta varsinaista hypoksemaa niille ei kehity detomidiinilla (Raekallio ym. 1990) eikä medetomidiinilla (Bryant ym. 1996). Vuohet kärsivät (ainakin deksmedetomidiinin aiheuttamasta) hypoksemiasta lampaiden tapaan (Kutter ym. 2006). Lievää hypoksemaa havaittiin aiheutuvan medetomidiinin käytöstä myös thomsoningaselleille (Chittick ym. 2001). α_2 -agonistien aiheuttama hypoksemia vaikuttaakin siis olevan ongelma lähinnä märehijöille ja nimenomaan pienille märehijöille. α_2 -agonistien aiheuttama hypoksemia on annosriippuvainen (Eisenach 1988, Bryant ym. 1996) ja sen vakavuus vaihtelee suuresti yksilöittäin (Ranheim ym. 2000b, Kästner 2001a).

5.2 Hypoteeseja patofysiologiasta

5.2.1 Yleistä

α_2 -agonistien aiheuttama hypoksemia syntyy pääosin perifeeristen α_2 -reseptorien aktivaation kautta. Eisenach (1988) päätyi tähän tutkittuaan klonidiinin ja ST-91:n vaikutuksia lampaalla. Koska klonidiinin lisäksi myös vain perifeerisesti vaikuttava ST-91 sai aikaan hypoksemian, täytyi hypoksemian olla perifeeristen reseptorien aiheuttamaa (Eisenach 1988, Celly ym. 1997b). Hypoksemia estyy α_2 -adrenergisellä antagonistilla, mutta ei opiaattireseptoriantagonistilla eikä α_1 -antagonistilla. Tämä tukee teoriaa α_2 -reseptoreista (Waterman ym. 1987, Eisenach 1988). Ksylatsiini, romifidiini, detomidiini ja medetomidiini aiheuttavat lampaalle samantasaisen hypoksemian erilaisista α_2/α_1 -selektiivisyyksistään huolimatta (Celly ym. 1997a).

Silti myös keskushermostovaikutuksilla saattaa olla pieni osallisuus hypoksemian syntyyn, sillä klonidiinin aiheuttaman hypoksemian on todettu olevan hieman voimakkaampi kuin ST-91:n aiheuttama. Hypoksemia, joskin lievempi, aiheutuu myös diatsepaamilla, joka ei ole α_2 -agonisti, rauhoitetuille lampailla. Tämä hypoksemia saattaa selittyä sedaatiolla ja lihasrelaksaatiolla (Celly ym. 1997b). Sedaatio ei kuitenkaan yksin selitä hypoksemaa siksikään, että α_2 -agonistien aiheuttama hypoksemia kestää kauemmin kuin niiden aikaansaama sedaatio (Celly ym. 1997a).

Eräässä tutkimuksessa (Celly ym. 1999a) huomattiin, että sekä sentraalisia että perifeerisiä α_2 -reseptoreja aktivoiva medetomidiini aiheuttaa hypoksemian eri mekanismeilla kuin vain periferiassa vaikuttava ST-91. Medetomidiinin vaikutus näkyi merkittävästi keuhkomuuttujissa, kun taas ST-91 muutti lähinnä hemodynamiikkaa. Molemmista oli kuitenkin tuloksena intrapulmonaaristen shunttien lisääntyminen.

5.2.2 Hypoventilaatio ja asento

Hypoventilaatio on yksi hypoksemian syy, mutta se ei selitä α_2 -agonistien aiheuttamaa hypoksemaa, sillä useissa tutkimuksissa valtimoveren hiilidioksidin osapaine ei muuttunut α_2 -agonistin annostelun jälkeen. Hypoksemia siis syntyi, vaikka alveolien ventilaatio oli riittävä. (Eisenach 1988, Celly ym. 1997a). Hypoksemian syynä ei ole myöskään eläimen asento rauhoituksen tai anestesian aikana, sillä hypoksemia syntyy, vaikka asento ei muutu (Waterman ym. 1987, Celly ym. 1997a).

5.2.3 Hypertensio

Vakava hypertensio kuormittaa sydäntä ja voi siten johtaa keuhkoödeemaan ja hypoksemiaan. α_2 -agonistien vaikutukset verenpaineeseen kuitenkin vaihtelevat. Esimerkiksi ksylatsiini ei kaikissa tutkimuksissa muuttanut verenpainetta (keskivaltimopainetta) lampaalla, mutta aiheutti silti vakavan hypoksemian (Doherty ym. 1986).

5.2.4 Bronkokonstriktio

Ksylatsiinin ja klonidiinin on todettu nostavan ilmäteiden painetta lampaalla laskimonsisäisesti annosteltuna. Injektio suoraan aivo-selkäydinnesteseen sen sijaan ei nosta ilmäteiden painetta. Tämä paineen kohoaminen pystytään estämään α_2 -antagonisti idatsoksaanilla, mutta ei kuitenkaan α_1 -antagonistilla eikä antihistamiinilla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että α_2 -agonistit aiheuttavat lampaalle ilmäteiden paineen nousun, joka välittyy perifeeristen α_2 -reseptoreiden kautta. Ilmateiden paineen kohoamiseen on syynä joko keuhkojen komplianssin lasku tai ilmäteiden vastuksen kasvu (Nolan ym. 1986). Keuhkokomplianssia vähentävät keuhkoödeema ja -fibroosi. Ilmateiden vastus taas nousee bronkokonstriktiossa, eli kun keuhkoputkien seinämän sileä lihas supistuu (McDonell & Kerr 2007).

Papazoglou ym. (1994) huomasivat myös ksylatsiinin aiheuttaman ilmäteiden paineen nousun, joka estyi α_2 -antagonistilla. Lisäksi estovaikutus havaittiin myös atropiinilla. Tämä viittaisi siihen, että ilmäteiden paineen kohoamisen taustalla saattaa olla sekä perifeeristen että sentraalisten α_2 -reseptorien aktivaatiota. Sentraalisten α_2 -reseptoreiden stimuloituminen nostaa parasympaattista aktiivisuutta ja vagaalista tonusta, joka puolestaan aiheuttaa bronkokonstriktion ja siten ilmäteiden paineen nousun. Atropiini puolestaan laskee parasympaattista aktiivisuutta ja estää vagusvälitteisiä vaikutuksia.

Teoriaa α_2 -agonistien aiheuttamasta bronkokonstriktiosta, joka johtaa ilmäteiden vastuksen kasvuun ja siten ilmäteiden paineen nousuun, tukee Papazoglou:n ym. (1995) tekemä havainto. He tutkivat ksylatsiinin vaikutusta lampaan trakeaan *in vitro* (trakea-

preparaatti) ja totesivat, että ksylatsiini supistaa trakeaa annosriippuvaiseen tapaan. Trakea ei supistunut, jos ennen ksylatsiinia annettiin α_2 -antagonisti atipametsolia. Atropiini sen sijaan ei juuri muuttanut vastetta. Koe osoittaa, että lampaan trakeassa on α_2 -reseptoreja ja α_2 -agonistit luultavasti vaikuttavat suoraan näitä perifeerisiä α_2 -reseptoreja stimuloiden. Atropiini ei estänyt tässä koejärjestelyssä trakean supistumista, sillä sen estovaikutus selittyy todennäköisesti sillä, että se vähentää keskushermostossa parasympaattista aktiivisuutta (Papazoglou ym. 1995).

5.2.5 Mikroembolukset keuhkoissa

α_2 -reseptoreja on verihiutaleissa, joten näiden reseptorien aktivoituminen α_2 -agonistilla voisi saada verihiutaleet takertumaan toisiinsa ja muodostamaan veritulpan. Keuhkoverisuonistoon juutuessaan embolukset estävät verenvirtausta ja johtavat siten AV-shunttien ja alveolaarisen kuolleen tilan lisääntymiseen sekä lopulta hypoksemiaan (Eisenach 1988). α_2 -agonisteilla rauhoitettujen lampaiden keuhkojen histopatologisessa tutkimuksessa ei kuitenkaan myöhemmissä tutkimuksissa ole havaittu merkkejä verihiutale-emboluksista (Bacon ym. 1998, Celly ym. 1999b, Kästner ym. 2007).

Nolan & Callingham (1990) tutkivat ehkäiseekö esilääkitys aspiriinilla ksylatsiinin aiheuttaman hypoksemian lampaalla. Aspiriini on asetyylisalisyylihappoa, joka estää verihiutaleiden tromboksaanisynteesiä. Tromboksaania syntyy verihiutaleiden aktivoituessa ja se aiheuttaa verihiutaleiden yhteenliittymistä ja lisäksi supistaa verisuonia (Moilanen ym. 2001). Aspiriini laski seerumin tromboksaanitasoja huomattavasti, mutta ei siltikään ehkäissyt ksylatsiinin aiheuttamaa hypoksemaa. Hypoksemian kehittyminen ei siis vaikuttanut tämän tutkimuksen valossa olevan sidoksissa tromboksaanituotantoon liittyvään verihiutaleiden yhteenliittymiseen. Ksylatsiini ei aiheuttanut verihiutaleiden yhteenliittymistä myöskään *in vitro* (Nolan & Callingham 1990).

Toisaalta Papazoglou ym. (1993) havaitsivat kuitenkin, että ksylatsiini vähentää verihiutaleiden määrää lampaan verenkierrössä. Verihiutalekato viittaa verihiutaleita kuluttavaan prosessiin elimistössä (esimerkiksi tulppien muodostumiseen). Verihiutalekato estyi sekä α_2 -antagonistisella atipametsolilla että aspiriinilla, mikä tukee

teoriaa α_2 -agonistien aiheuttamasta verihiutaleiden yhteenliittymisestä. Samassa tutkimuksessa todettiin, että medetomidiini puolestaan ei vähennä verihiutaleiden määrää verenkierrossa, mutta silti se saa aikaan verihiutaleiden yhteenliittymisen sekä *in vitro* että *in vivo*. Tutkijat esittivät epäilyn, että α_2 -agonistien aiheuttaman verihiutaleiden aktivoitumisen johdosta verihiutaleista vapautuvilla vasoaktiivisilla tai bronkoaktiivisilla aineilla saattaisi olla tekemistä α_2 -agonisteihin liittyvien hengitysmuutosten kehittämisessä.

Plasman tromboksaanipitoisuus nousee verihiutaleiden aktivoituttua ja sen on havaittu nousevan huomattavasti myös ksylatsiinin annon jälkeen. Tromboksaanipitoisuuden nousu kuitenkin estyy, kun ksylatsiinia ennen annetaan atipametsolia. Tästä voidaan vetää johtopäätös, että ksylatsiini aiheuttaa verihiutaleiden aktivoitumisen (Raptopoulos ym. 1995).

5.2.6 Makrofagiaktivaatio ja tulehdusreaktio

Celly ym. (1999b) rauhoittivat lampaita ksylatsiinilla ja eutanasian jälkeen tutkivat keuhkokudosta makroskooppisesti ja histologisesti. Vertailuryhmälle annettiin ST-91:stä. Keuhkoissa nähtiin interstitiaalista ja alveolaarista ödeemaa ja verenvuotoja sekä endoteeli- ja alveolaaristen tyyppi-1 solujen vaurioita. Molemmilla ryhmillä havaittiin myös pulmonaaristen intravaskulaaristen makrofagien aktivoituminen.

Pulmonaariset intravaskulaariset makrofagit ovat erityinen makrofagien alapopulaatio, jota tavataan vain tietyillä eläinlajeilla keuhkokapillaarien seinämissä. Pulmonaarisia intravaskulaarisia makrofageja on runsaasti lampaalla, vuohella, vasikoilla, sialla ja kissalla, kun taas mm. koiralla, kanilla ja rotalla niitä on tuskin lainkaan (Lehnert 1992). Myös hevoselta, porolta ja laamalta näitä erikoisia makrofageja on löydetty (Staub 1994). On erikoinen yhteensattuma, että samoilla lajeilla, jotka kehittävät α_2 -agonisteista hypoksemian, on myös pulmonaarisia intravaskulaarisia makrofageja (Celly 1999b). Pulmonaaristen intravaskulaaristen makrofagien tehtävänä on mm. fagosytoida keuhkoverenkiertoon joutuneita vieraita partikkeleita (Lehnert 1992).

Koska ST-91 nostaa verenpainetta (keskivaltimopainetta ja keuhkovaltimon painetta), sen aiheuttama keuhkoödeema johtuu todennäköisesti osittain hydrostaattisen paineen noususta keuhkoverisuonistossa. Kuitenkin Celly:n ym. (1999b) tutkimuksessa ST-91:ta saaneiden lampaiden alveoleissa oli myös proteiinipitoista nestettä. Pelkkä hydrostaattisen paineen nousu ei kykene työntämään proteiineja kapillaariseinämien läpi, vaan siihen vaaditaan verisuonten seinämien läpäisevyyden nousu. ST-91 siis lisää sekä kapillaarien hydrostaattista painetta että läpäisevyyttä. Ksylatsiini taas ei juuri vaikuta keskivaltimopaineeseen, joten sen aiheuttaman keuhkoödeeman on oltava peräisin vain kapillaariseinämien läpäisevyyden kasvusta keuhkoissa. Tämän voivat aiheuttaa erilaisten aktivoituneiden solujen (makrofagit, verihiutaleet, syöttösolut, neutrofiilit) tuottamat vasoaktiiviset aineet. Celly ym. (1999b) huomasivat aktivaatiomuutoksia ainoastaan makrofageissa. Pulmonaaristen intravaskulaaristen makrofagien aktivaation tuloksena voi syntyä sytotoksisia tulehduksen välittäjäaineita, jotka saavat nesteen karkaamaan keuhkokapillaareista ja vaurioittavat endoteeli- ja alveolaarisoluja. Pulmonaariset intravaskulaariset makrofagit voivat myös tuottaa aineita, jotka saavat aikaan bronkokonstriktion. Celly ym (1999b) esittivät siis hypoteesin, että pulmonaaristen intravaskulaaristen makrofagien aktivoituminen ja siitä aiheutuva tulehdusreaktio ovat ksylatsiinin aiheuttaman keuhkoödeeman ja hypoksemian taustalla. Toisessa tutkimuksessa ksylatsiinilla rauhoitettujen lampaiden keuhkojen histopatologisessa tutkimuksessa ei kuitenkaan löydetty merkkejä tulehdusreaktiosta (Bacon ym. 1998).

5.2.7 Keuhkolaskimon spasmi

Bacon ym. (1998) rauhoittivat lampaita ksylatsiinilla ja lopettivat ne tämän jälkeen ruumiinavausta ja keuhkojen histopatologista tutkimusta varten. Kaikkien ksylatsiinia saaneiden lampaiden keuhkoissa nähtiin runsas verentungos kapillaareissa sekä intra-alveolaarista ödeemaa ja punasolujen ekstravasaatiota. Löydöksiä selitettiin teorialla, että ksylatsiini mahdollisesti aiheuttaa keuhkolaskimon spasmin, joka johtaa verisuonikongestioon ja kapillaarien paineen nousuun keuhkoissa. Kapillaarien seinämät repeilevät päästämällä punasoluja alveolaaritilaan. Perfuusion heikkeneminen ja alveolaarinen ödeema saivat aikaan AV-shunttien lisääntymisen keuhkoissa, mikä johtaisi hypoksemiaan.

Kästner ym. (2007) tekivät myös johtopäätöksen, että α_2 -agonistien aiheuttama keuhkoödeema johtuu hydrostaattisesta stressistä keuhkokudoksessa. Suonensisäisesti deksmedetomidiinia saaneiden lampaiden keuhkoissa nähtiin tietokonetomografian avulla verisuonikongestiota ja vakavaa bilateraalista keuhkoödemaa. Histopatologisessa tutkimuksessa todettiin lisäksi punasolujen ekstravasaatiota alveoleihin ja eosinofiilista ödemaa alveoleissa. Alveolaarisen ödeeman nopea ilmeneminen ja kapillaaripaineen nousu sekä punasolujen ja proteiinien siirtyminen alveoleihin ilman merkkejä tulehdusreaktiosta puhuvat hydrostaattisen stressin puolesta. Hapensaanti vaikeutuu ventilaatio/perfuusio -suhteiden muuttuessa kongestion ja verenkierron uudelleenjärjestäytymisen vuoksi sekä lisäksi keuhkoödeaman aiheuttaman diffuusiohäiriön vuoksi (Kästner ym. 2007).

Keuhkolaskimon spasmi –teoriaa kannattivat Kästner ym. (2001b) jo aiemminkin: Koska hypoksemia alkoi vähetä suhteellisen nopeasti syntymisensä jälkeen (mm. Bacon ym. 1998), syyn täytyi olla luonteeltaan reversiibelimpi kuin tulehdusreaktio tai veritulppamuodostus. Myös vuohilla havaittu keuhkolaskimon vastuksen kasvu deksmedetomidiini-injektion jälkeen viittaa keuhkolaskimon spasmiin hypoksemian aiheuttajana (Kutter ym. 2006).

5.3 Keinoja estää tai vähentää α_2 -agonistien aiheuttamaa hypoksemiaa

Kästner ym. (2005) asettivat hypoteesin, että inhaloidulla typpioksidilla voitaisiin estää deksmedetomidiinin aiheuttamaa keuhkojen hypertensiota. Typpioksidi on aine, joka vaikuttaa verisuonten tonukseen ja inhaloituna sen vaikutukset rajoittuvat keuhkoverisuoniin. Tutkimuksessa havaittiin, että typpioksidi ei estänyt keuhkovaltimon paineen nousua, vaan pikemminkin huononsi hapensaantia entisestään. Kästner ym. (2005) spekuloivat, että typpioksidi mahdollisesti häiritsee hypoksista pulmonaarista vasokonstriktiota ja siten huonontaa ventilaation ja perfuusion kohtaamista sekä lisää AV-shuntteja keuhkoissa. Typpioksidin onkin todettu inhiboivan hypoksista pulmonaarista vasokonstriktiota (Eisenkraft 1999).

Atropiinia on käytetty ennaltaehkäisemään α_2 -agonistien aiheuttamaa hypoksemiaa. Ksylatsiinin lampaille aiheuttama keuhkoödeema on vähentynyt atropiinilla (Uggla &

Lindqvist 1983). Atropiini on ehkäissyt myös ksylatsiinin aiheuttamaa paineennousua ilmateissa (Papazoglou ym. 1994). Atropiini on antikolinerginen aine, joka vähentää parasympaattista aktiivisuutta. Atropiini muun muassa nopeuttaa sydämen sykettä ja suurentaa ilmateiden läpimittaa (Lemke 2007). Atropiini ei kuitenkaan kykene täysin poistamaan esimerkiksi ilmateiden paineennousua, sillä ilmiö ei johdu yksinomaan parasympaattisen tonuksen lisääntymisestä (sympaattisen tonuksen laskusta) ja siten vagus-välitteisestä bronkokonstriktiosta (Papazoglou ym. 1994).

Lisähapen antamista suositellaan α_2 -agonistien käytön yhteydessä pienille märehitijöille (Chittick ym. 2001, Read 2003, Kästner 2006b, Lemke 2007). Tulamo ym. (1995) tutkivat medetomidiini-ketamiini –yhdistelmän vaikutusta lampaiden hapensaantiin lampaiden hengittäessä anestesian aikana joko 100 %:sta happea tai huoneilmaa. Osalla lisähapetta hengittäneistä lampaista hypoksemia väheni huomattavasti huoneilmaa hengittäneisiin verrattuna, osalla lampaista lisähapella taas ei ollut merkittävää vaikutusta valtimoveren hapen osapaineeseen. Hemoglobiinin saturaatioaste puolestaan oli 100 % happea hengittäneellä ryhmällä selkeästi korkeampi. Ranheim ym. (2000) rauhoittivat lampaita medetomidiinilla ja seurasivat samalla valtimoveren happisaturaatiota pulssioksimetrillä. Jos saturaatio laski alle 80 %:n, lampaan annettiin hengittää maskilla 100 % happea. Lisähappi auttoi tässä tutkimuksessa kaikkia hypoksemiasta kärsiviä lampaita ja happisaturaatio palasi normaalille tasolle muutamassa minuutissa. Lisähappi nosti happisaturaatiota myös medetomidiini-ketamiini-butorfanoli–yhdistelmällä immobilisoiduilla thomsoningaselleilla (Chittick ym. 2001).

α_2 -agonistien lihaksensisäistä annostelua laskimonsisäisen sijasta on kokeiltu lampaille joissakin tutkimuksissa hypoteesina, että lihaksensisäisellä annostelulla vältettäisiin lääkeaineen hetkellinen korkea konsentraatio plasmassa ja voitaisiin siten ehkäistä hypoksemiaan johtavia haittavaikutuksia (Kästner ym. 2001b ja 2003). Molemmissa tutkimuksissa lampaiden valtimoveren hapen osapaine laski (deks)medetomidiinin lihaksensisäisestä annostelusta huolimatta, tosin toisessa tutkimuksessa (Kästner ym. 2001b) happiosapaineen yksilölliset minimi eivät olleet niin alhaisia kuin yleensä laskimonsisäisen annostelun jälkeen ja toisessa tutkimuksessa (Kästner 2003) vain yksi lammas yhdeksästä kärsi varsinaisesta hypoksemiasta. Grant & Upton (2001) havaitsivat myös, että lihaksensisäisesti annettu ksylatsiini ei laskenut valtimoveren

happiosapainetta lampaalla yhtä paljon kuin sama annos annettuna laskimonsisäisesti aiemmissa tutkimuksissa.

Koska α_2 -agonistien aiheuttama hypoksemia on annosriippuvainen (Eisenach 1988, Bryant ym. 1996), sitä voidaan vähentää laskemalla α_2 -agonistin annosta. Tosin luonnollisesti tällöin lieventyy myös sedaatio ja analgesia. Jos eläin jännittyy, pelkää tai stressaantuu ennen α_2 -agonisti-injektiota, sen sympaattinen hermosto aktivoituu ja tämä estää α_2 -agonistin rauhoittavaa vaikutusta keskushermostossa. Tällöin haluttuun rauhoitustasoon vaaditaan suurempi annos α_2 -agonistia (Greth ym. 1993, Kästner ym. 2006a). Olisikin pidettävä eläin mahdollisimman rauhallisena ennen α_2 -agonistin antoa, jotta annos voitaisiin pitää matalana.

Vaikka asento ei selitäkään hypoksemian kehittymistä sedaation tai anestesian aikana, se voi silti pahentaa hypoksemaa entisestään ollessaan epäsuotuisa. Selälleen tai kyljelleen makaamaan asetettu märehijä voi kärsiä hypoksemiasta jopa rauhoittamattomana. Hypoksemia aiheutuu tällöin hypoventilaatiosta, joka taas johtuu pötsin aiheuttamasta paineesta keuhkoihin. Pötsin tympania eläimellä, jota ei ole paastotettu tai jonka röyhtäily asennon vuoksi estyy, pahentaa painetta entisestään. Märehtijän tukeminen sternaaliseen asentoon, eli makaamaan rintansa päälle, ehkäisee asennosta johtuvaa hypoksemian pahentumista (McDonell & Kerr 2007).

6 POHDINTA

Keskeiset hypoteesit α_2 -agonistien aiheuttaman hypoksemian patogeenisista perustuvat α_2 -reseptoreiden sijaintiin elimistön soluissa ja kudoksissa sekä toimintoihin, joita näiden reseptoreiden aktivaatiosta seuraa. Keuhkoputken sileässä lihaksessa sijaitsevien α_2 -reseptoreiden aktivaatio saattaa aiheuttaa sileän lihaksen supistumisen ja siten bronkokonstriktion, joka johtaa ilmäteiden vastuksen kasvuun ja ventilaation huononemiseen. Bronkokonstriktio saattaa tosin selittyä myös keskushermoston α_2 -reseptorien aktivaatiolla ja sen aiheuttamalla parasympaattisen tonuksen nousulla. Sileän lihaksen supistumiseen voivat johtaa toisaalta myös α_2 -reseptorien aktivoituminen keuhkolaskimon seinämässä. Hypoteesin mukaan tämä keuhkolaskimon

spasmi johtaa verisuonikongestioon ja keuhkoödeemaan, jotka vaikeuttavat hapensaantia huonontamalla perfuusiota ja aiheuttamalla diffuusiohäiriötä. α_2 -reseptorit verihitaleissa aiheuttavat verihitaleiden aktivoitumisen stimuloituessaan α_2 -agonisteilla. Joidenkin hypoteesien mukaan tämä johtaa pienten veritulppien syntyyn ja näiden joutuessa keuhkokapillaareihin aiheutuu verenkierron tukoksia ja perfuusio heikkenee. On myös huomattu pulmonaaristen intravaskulaaristen makrofagien aktivaatio α_2 -agonistien käytön yhteydessä ja epäilty, että sen aiheuttama tulehdusreaktio ja keuhkoödeema johtaisivat hypoksemiaan.

Mikään yllämainittu teoria ei tarjoa kaikenkattavaa ja muut poissulkevaa selitystä α_2 -agonistien aiheuttamalle hypoksemialle. Viimeisimmät tutkimukset kuitenkin kannattavat teoriaa keuhkolaskimon spasmista ja hydrostaattisesta stressistä keuhkokapillaareissa (Kutter ym. 2006, Kästner ym. 2007). Todennäköisesti hypoksemian syntyyn vaikuttaa monta erilaista α_2 -agonistien aiheuttamaa vaikutusta yhdessä. Eräässä tutkimuksessa (Celly ym. 1999a) huomattiin medetomidiniin ja ST-91:n vaikuttavan eri muuttujiin molempien aiheuttamasta hypoksemiasta huolimatta. Medetomidini muutti lähinnä hengitysmekaniikkaa ja ST-91 taas hemodynaamiikkaa. ST-91:llä ei ollut vaikutusta ilmäteiden vastukseen, mutta se vähensi keuhkojen dynaamista komplianssia. Medetomidini taas sekä nosti ilmäteiden vastusta että vähensi komplianssia. Tämä selittyy mahdollisesti medetomidinin sentraalisesta sympaattista tonusta vähentävästä ja siten myös parasympaattista aktivaatiota lisäävästä vaikutuksesta, joka johtaa keuhkoputkien supistumiseen. Hypoksemian syntyä ei siis voida selittää pelkästään α_2 -agonistien sentraalisilla, mutta toisaalta ei myöskään pelkillä perifeerisillä vaikutuksilla.

Pulmonaaristen intravaskulaaristen makrofagien aktivoitumisesta aiheutuva tulehdusreaktio ja toisaalta verihitaleitten aktivaatiosta syntyvät keuhkoembolukset ovat teorioita, joille löytyy tutkimusnäyttöä sekä puolesta että vastaan. Voikin siis pohtia, ovatko ne todella α_2 -agonistien aiheuttaman hypoksemian syy vai ehkä sittenkin seuraus. Pulmonaariset intravaskulaariset makrofagit fagosytoivat vieraita partikkeleita keuhkoverenkierrosta (Lehnert 1992, Staub 1994). Mielestäni voisi olla mahdollista, että esimerkiksi hydrostaattisen paineen nousu keuhkokapillaareissa sekä sen aiheuttama keuhkoödeema ja kapillaariseinämien vaurioituminen saisivat aikaan

pulmonaaristen intravaskulaaristen makrofagien aktivoitumisen? Siten tutkimuksessa nähty makrofagiaktivaatio olisikin itse asiassa seuraus jonkin toisen mekanismin aiheuttamaan keuhkomuutokseen. Celly ym. (1999b) havaitsivat pulmonaaristen intravaskulaaristen makrofagien aktivoitumisen, mutta Bacon ym (1998) eivät kuitenkaan löytäneet merkkejä tulehdusreaktiosta.

Samaan tapaan voisi pohtia veritulppateoriaa. Tutkimuksissa on kyllä todettu, että α_2 -agonisti saa aikaa verihiutaleiden aktivoitumisen (Papazoglou ym. 1993, Raptopoulos ym. 1995), ja järkeenkäypää se mielestäni onkin, sillä verihiutaleissa on α_2 -reseptoreja (Scheinin & Macdonald 1989, Aantaa ym. 1995). Kuitenkaan tutkimuksissa (Bacon ym. 1998, Celly ym. 1999b, Kästner ym. 2007) ei ole löydetty verihiutale-emboluksia α_2 -agonistilla lääkityn lampaan keuhkokudoksesta. Verihiutaleiden aktivoitumista ja myös yhteenliittymistä siis tapahtuu α_2 -agonistin annon jälkeen, mutta tämä voi mielestäni olla vain sivulöydös eikä itse hypoksemian syy. Toisaalta myös verihiutaleiden aktivaatio voisi olla seuraus keuhkokapillaarien vauriolle, jonka aiheuttaa jokin muu mekanismi.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa läpikäytyjen tutkimusten ja muun lähdemateriaalin valossa ei löytynyt täydellistä selitystä sille, miksi juuri pienet märehitijät ovat niin herkkiä kehittämään hypoksemian α_2 -agonistien sivuvaikutuksena. Lampaan hemoglobiinin dissosiaatiokäyrän muoto ja hemoglobiinin saturaatioaste suhteessa valtimoveren happiosapaineeseen ovat erään julkaisun perusteella erilaisia kuin muilla lajeilla (Maginnis ym. 1986). Lampaan hemoglobiinin tyyppi ja sen affiniteetti happimolekyyleihin myös vaihtelee yksilöittäin. (Maginnis ym. 1986). Tämä voisi selittää osittain hypoksemian kehittymisen ja vakavuuden vaihtelua lammasyksilöiden välillä, kuten mahdollisesti myös lampaan herkkyyttä hypoksemialle suhteessa muihin lajeihin.

Hypoksinen pulmonaarinen vasokonstriktio –refleksi (HPV) toimii paremmin toisilla lajeilla kuin toisilla. Täten toiset lajit myös pystyvät estämään ventilaation ja perfuusion epäsuhtaa ja edelleen hypoksemaa tehokkaammin. Lampaalla HPV on heikko, mutta toisaalta näin on myös koiralla (Robinson 1997), joka ei kärsi hypoksemiasta α_2 -

agonistien sivuvaikutuksena (Kuusela ym. 2000). HPV:n toimimattomuus ei siis näytä selittävän lampaan herkkyyttä hypoksemialle.

Lajit, joilta on löydetty pulmonaarisia intravaskulaarisia makrofageja, kehittävät myös hypoksemian α_2 -agonistien sivuvaikutuksena. Tämä on mielenkiintoinen yhteensattuma, mutta kuten edellä jo mainittiin, merkkejä näiden makrofagien aiheuttamasta keuhkojen tulehdusreaktiosta, josta hypoksemia seuraisi, ei ole havaittu (Bacon ym. 1998). Mietin kuitenkin, että tietyillä eläinlajeilla voisi mahdollisesti olla taipumus ”reagoida keuhkoillaan” erilaisiin häiriötekijöihin herkemmin kuin muilla. Näillä lajeilla olisi siten myös keuhkoihin kehittynyt ylimääräinen puolustusmekanismi, pulmonaariset intravaskulaariset makrofagit.

α_2 -agonistien lihaksensisäisellä annostelulla hypoksemian kehittymistä ei voida täysin estää, mutta se voi silti jäädä kyseisellä annostelureitillä vähäisemmäksi (Grant & Upton 2001, Kästner ym. 2001b ja 2003). Lihaksensisäisellä annostelulla saavutetaan kuitenkin yleensä riittävä sedaatio ja analgesia, joten sen suosiminen olisi ehkä kannattavaa. Luonnonvaraisille eläimille sekä eläintarhaeläimille lihaksensisäinen annostelu on yleensä ainoa käytännössä onnistuva annostelureitti ja näillä eläimillä hypoksemian kehittyminen α_2 -agonisteilla onkin joissakin tutkimuksissa ollut vähäisempää (Jalanka ym. 1990). Voikin siis pohtia, johtuuko tämä nimenomaan lihaksensisäisen annostelun käytöstä vai onko domestikoiduilla pienmärehitijöillä (lammas ja vuohi) jotakin sellaisia geneettisiä- tai ympäristöperäisiä tekijöitä, jotka tekevät niistä herkempiä α_2 -agonistien aiheuttamalle vakavalle hypoksemialle. Tosin virhelähteenä voi olla myös se, että luonnonvaraisia eläimiä tutkittaessa verikaasu- ym. määrityksiä on tehty vähemmän, sillä mittausten suorittaminen kenttäolosuhteissa on yksinkertaisesti hankalampaa.

Lisähapesta hypoksemian ehkäisyssä ja hoidossa on eri tutkimuksissa ollut vaihtelevassa määrin apua, mutta kiistatta sitä kuitenkin kannattaa antaa, sillä haittaa siitä tuskin on.

Mitä aihepiiriin liittyen sitten voitaisiin edelleen tutkia ja selvittää? Sedaatio välittyy α_{2A} -reseptorien kautta, kaikki epätoivotut vaikutukset (kuten esimerkiksi

verisuonivaikutukset) taas muiden α_2 -reseptorialatyyppeiden kautta (Lemke 2007). Teoriassa siis täysin α_{2A} -selektiivinen agonisti olisi ihanteellinen. Tutkimusta voitaisiin suunnata α_{2A} -selektiivisempien aineiden löytämiseksi. Hypoksemian patogeneesin selvittämiseksi voisi vielä tutkia tarkemmin mahdollista keuhkolaskimon spasmin syntyä. Hypoteesi keuhkolaskimon spasmista selittää kyllä kattavasti hypoksemian, keuhkoödeeman sekä ruumiinavauksissa ja tietokonetomografiakuvissa nähdyt keuhkomuutokset, mutta vielä olisi hyvä tietää, supistuuko keuhkolaskimo todella. Teoriaa bronkokonstriktiosta todisteltiin tutkimalla trakean supistumista α_2 -agonistilla *in vitro* (Papazoglou ym. 1995). Ehkäpä siis myös keuhkolaskimon supistumista voisi tutkia samaan tapaan *in vitro*. Toisaalta lisätutkimuksia voisi tehdä myös eri lajien trakealle *in vitro*. Jos trakeapreparaatit lajeista, jotka eivät kehitä hypoksemaa α_2 -agonistien sivuvaikutuksena, eivät supistuisi α_2 -agonisteilla, olisimme taas hieman viisaampia siitä, miksi juuri pienet märehitjät kärsivät hypoksemiasta. Muutenkin α_2 -reseptoreiden jakautumisesta eri kudoksiin ja lukumäärästä niissä eri eläinlajeilla tarvittaisiin lisätietoa.

α_2 -agonistien pienille märehitjöille aiheuttaman hypoksemian syy ja syntymekanismi eivät siis edelleenkään ole täysin selvillä, mutta kliinisesti tämän kirjallisuuskatsauksen tiedon valossa hypoksemian riski osataan ottaa huomioon pieniä märehitjöitä α_2 -agonisteilla lääkittäessä. Lisähapen antaminen on suositeltavaa aina, kun se suinkin on mahdollista ja myös lihaksensisäistä antoreittiä kannattaisi mahdollisuuksien mukaan suosia laskimonsisäisen sijasta. α_2 -agonisteja tulisi käyttää vain hengitys- ja verenkiertoelimistöltään terveille eläimille ja märehitjät olisi asetettava sternaaliseen asentoon anestesian ajaksi, jottei hypoventilaatio edelleen pahentaisi hypoksemaa. On myös tärkeää, että eläin pysyy rauhallisena ennen lääkintätoimenpiteitä, jotta haluttu sedaatio saataisiin aikaiseksi mahdollisimman pienellä annoksella α_2 -agonistia. Rauhallinen käsittely, tuttu ympäristö ja lajitovereiden seura voi siis myös osaltaan parantaa turvallisuutta α_2 -agonisteja pienillä märehitjöillä käytettäessä, sillä ne vähentävät eläimen stressiä ja hermostuneisuutta.

7 KIRJALLISUUSLUETTELO

Aantaa R, Marjamäki A, Scheinin M. Molecular Pharmacology of α_2 -adrenoceptor Subtypes. *Annals of Medicine* 1995, 27:439-449.

Ansah O, Raekallio M, Vainio O. Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2000, 23:1-8.

Bach JF. Hypoxemia: A Quick Reference. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2008, 38:423-426.

Bacon PJ, Jones JG, Taylor P, Stewart S, Wilson-Nunn D, Kerr M. Impairment of gas exchange due to alveolar oedema during xylazine sedation in sheep; absence of a free radical mediated inflammatory mechanism. *Research in Veterinary Science* 1998, 65:71-75.

Bryant CE, Clarke KW, Thompson J. Cardiopulmonary effects of medetomidine in sheep and in ponies. *Research in Veterinary Science* 1996, 60: 267-271.

Bryant CE, Clarke KW, Thompson J. Characterisation of the cardiovascular pharmacology of medetomidine in the horse and sheep. *Research in Veterinary Science* 1998, 65:149-154.

Caulkett NA, Cribb PH, Duke T. Cardiopulmonary effects of medetomidine-ketamine immobilization with atipamezole reversal and carfentanil-xylazine immobilization with naltrexone reversal: a comparative study in domestic sheep. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 1994, 25:376-389.

Celly CS, McDonell WN, Young SS, Black WD. The comparative hypoxaemic effect of four α_2 adrenoceptor agonists (xylazine, romifidine, detomidine and medetomidine) in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1997a, 20: 464-471.

Celly CS, McDonell WN, Black WD, Young SS. Cardiopulmonary effects of clonidine, diazepam and the peripheral α_2 adrenoceptor agonist ST-91 in conscious sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1997b, 20: 472-478.

Celly CS, McDonell WN, Black WD. Cardiopulmonary Effects of the α_2 -adrenoceptor agonists Medetomidine and ST-91 in anesthetized Sheep. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999a, 289:712-720.

Celly CS, Atwal OS, McDonell WN, Black WD. Histopathologic alterations induced in the lungs of sheep by use of α_2 -adrenergic receptor agonists. *American Journal of Veterinary Research* 1999b, 60:154-161.

Chittick E, Horne W, Wolfe B, Sladky K, Loomis M. Cardiopulmonary assesment of medetomidine, ketamine and butorphanol anesthesia in captive thomson's gazelles (*Gazella thomsoni*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 2001, 32:168-175.

Doherty TJ, Pascoe PJ, McDonnell WN, Monteith G. Cardiopulmonary Effects of Xylazine and Yohimbine in Laterally Recumbent Sheep. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1986, 50:517-521.

Eisenach JC. Intravenous Clonidine Produces Hypoxemia by a Peripheral Alpha-2 Adrenergic Mechanism. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1988, 244:247-252.

Eisenkraft JB. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1999, 12:43-48.

Evira lääkeluettelot. http://www.evira.fi/portal/fi/elaimet_ja_terveys/laakitseminen/laakeluettelot/, haettu 8.11.2009.

Grant C, Upton RN. Cardiovascular and haemodynamic effects of intramuscular doses of xylazine in conscious sheep. *Australian Veterinary Journal* 2001, 79:58-60.

Greth A, Vassart M, Anagariyah S. Evaluation of Medetomidine-induced immobilization in Arabian Oryx (*Oryx Leucoryx*): Clinical, Hematologic and Biochemical effects. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 1993, 24:445-453.

Honkavaara J. Medetomidiini-ketamiini –yhdistelmän vaikutus elimistön hapensaantiin kierteissarvivuohella. Syventävät opinnot. Eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsinki, 2003.

Jalanka HH, Roeken BO. The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations, and atipamezole in nondomestic mammals: a review. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 1990, 21:259-282.

Ko JC, McGrath CJ. Effects of atipamezole and yohimbine on medetomidine-induced central nervous system depression and cardiorespiratory changes in lambs. *American Journal of Veterinary Research* 1995, 56:629-632.

Kutter AP, Kästner SB, Bettschart-Wolfensberger R, Huhtinen M. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in goats and sheep anaesthetised with sevoflurane. *The Veterinary Record* 2006, 159:624-629.

Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, Falck I, Mölsä S, Vainio O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2000, 23:15-20.

Kuusela E, Vainio O, Kaistinen A, Kobylin S, Raekallio M. Sedative, analgesic and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2001, 62:616-621.

Kästner SB, Von Rechenberg B, Keller K, Bettschart-Wolfensberger R. Comparison of Medetomidine and Dexmedetomidine as Premedication in isoflurane Anaesthesia for Orthopaedic Surgery in Domestic Sheep. *Journal of Veterinary Medicine series A* 2001a, 48:231-241.

Kästner SB, Boller M, Kutter A, Akens MK, Bettschart-Wolfensberger R. Clinical comparison of preanaesthetic intramuscular medetomidine and dexmedetomidine in domestic sheep. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 2001b, 108:401-440.

Kästner SB, Wapf P, Feige K, Demuth D, Bettschart-Wolfensberger R, Akens MK, Huhtinen M. Pharmacokinetics and sedative effects of intramuscular medetomidine in domestic sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2003, 26:271-276.

Kästner SB, Kull S, Kutter AP, Boller J, Bettschart-Wolfensberger R, Huhtinen MK. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine in sevoflurane-anesthetized sheep with and without nitric oxide inhalation. *American Journal of Veterinary Research* 2005, 66:1496-1501.

Kästner SB, Kutter AP, Von Rechenberg B, Bettschart-Wolfensberger R. Comparison of two pre-anaesthetic medetomidine doses in isoflurane anesthetized sheep. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2006a, 33:8-16.

Kästner SB. A₂-agonists in sheep: a review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2006b, 33:79-96.

Kästner SB, Ohlert S, Pospischil A, Boller J, Huhtinen MK. Dexmedetomidine-induced pulmonary alterations in sheep. *Research in Veterinary Science* 2007, 83: 217-226.

Langer SZ. Presynaptic Regulation of the Release of Catecholamines. *Pharmacological Reviews* 1981, 32:337-362.

Lehnert BE. Pulmonary and Thoracic Macrophage Subpopulations and Clearance of Particles from the lung. *Environmental health Perspectives* 1992, 97:17-46.

Lemke KA. Anticholinergics and Sedatives. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim.). *Lumbs and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* 4.ed. Blackwell Publishing, 2007. s. 203-239.

Maginnis LA, Olszowka AJ, Reeves RB. Oxygen equilibrium curve shape and allohemoglobin interaction in sheep whole blood. *The American Physiological Society* 1986:298-305.

McDonell WN, Kerr CL. Respiratory system. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim.). *Lumbs and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* 4.ed. Blackwell Publishing, 2007. s. 117-151.

Mohammad FK, Zangana IK, Abdul-Latif AR. Medetomidine sedation in sheep. *Journal of Veterinary Medicine series A* 1993, 40:328-331.

Moilanen E, Kankaanranta H, Martio J. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet. Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim.). *Farmakologia ja toksikologia*. 6. painos. Medicina, Kuopio 2001. s.293-326.

Nolan A, Livingston A, Waterman A. The effects of alpha₂ adrenoceptor agonists on airway pressure in anaesthetized sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1986, 9:157-163.

Nolan AM, Callingham BA. Effects of aspirin on xylazine-induced hypoxaemia in sheep. *Research in Veterinary Science* 1990, 48:386-388.

Papazoglou L, Raptopoulos D, Kritsepi M, Galatos A. Effects of α_2 -adrenergic drugs on blood platelets in sheep. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 1993, 20:30-31.

Papazoglou L, Raptopoulos D, Kokolis N. Increased airway pressure in response to xylazine is inhibited by both atipamezole and atropine in sheep. *Journal of Veterinary Medicine series A* 1994, 41:568-572.

Papazoglou L, Raptopoulos D, Kounesis G. The effect of xylazine on the isolated sheep trachea. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1995, 18:216-219.

Raekallio M, Vainio O, Karjalainen J. The influence of atipamezole on the cardiovascular effects of detomidine in horses. *Journal of Veterinary Anaesthesia*. 1990, 17:50-53.

Raekallio M, Tulamo R-M, Valtamo T. Medetomidine-Midazolam Sedation in Sheep. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1998, 39:127-134.

Raekallio M, Ansah O, Kuusela E, Vainio O. Some factors influencing the level of clinical sedation induced by medetomidine in rabbits. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2002, 25:39-42.

Ranheim B, Arnemo JM, Stuen S, Horsberg TE. Medetomidine and atipamezole in sheep: disposition and clinical effects. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2000, 23:401-404.

Raptopoulos D, Weaver BMQ, Papanastassopoulou M, Staddon GE, Parkinson TJ. The effect of xylazine on plasma thromboxane B₂ concentration in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1995, 18:438-441.

Read MR. A Review of alpha₂ adrenoreceptor agonists and the development of hypoxemia in domestic and wild ruminants. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 2003, 34:134-138.

Reece WO. Respiration in Mammals. Teoksessa Swenson MJ, Reece WO. *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 11. ed. Comstock, 1993. s.275-276.

Robinson E. Respiratory function. Teoksessa: Cunningham JG. *Textbook of Veterinary Physiology*. 2. ed. W.B. Saunders Company, 1997. s. 557-610.

Salonen JS. Pharmacokinetics of Medetomidine. *Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum* 1989, 85:49-54.

Savola J-M, Ruskoaho H, Puurunen J, Salonen JS, Kärki NT. Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist of α_2 -adrenoceptors. *Journal of Autonomic Pharmacology* 1986, 5:275-284.

Savola J-M. Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum* 1989, 85:39-47.

Scheinin M, Macdonald E. An introduction to the Pharmacology of α_2 -Adrenoceptors in the Central Nervous System. *Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum* 1989, 85:11-19.

Staub NC. Pulmonary intravascular macrophages. *Annual Review of Physiology* 1994, 56:47-67.

Talke PO, Traber DL, Richardson CA, Harper DD, Traber LD. The Effect of α_2 Agonist-Induced Sedation and Its Reversal with an α_2 Antagonist on Organ blood Flow in Sheep. *Anesthesia & Analgesia* 2000, 90:1060-1066.

Tulamo R, Raekallio M, Ekblad A. Cardiovascular effects of medetomidine-ketamine anaesthesia in sheep, with and without 100% oxygen, and its reversal with atipamezole. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 1995, 22:9-14.

Uggla A, Lindqvist Å. Acute pulmonary oedema as an adverse reaction to the use of xylazine in sheep. *Veterinary Record* 1983, 113:42.

Vainio O, Palmu L. Cardiovascular and Respiratory Effects of Medetomidine in dogs and Influence of Anticholinergics. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1989, 30:401-408.

Virtanen R, Savola J-M, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *European Journal of Pharmacology* 1988, 150:9-14.

Virtanen R. Pharmacological Profiles of Medetomidine and its Antagonist, Atipamezole. *Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum* 1989, 85:29-37.

Waterman AE, Nolan A, Livingston A. Influence of idazoxan on the respiratory blood gas changes induced by α_2 -adrenoceptor agonist drugs in conscious sheep. *Veterinary Record* 1987, 121:105-107.